

## 비소세포성 폐암종의 CD44s 및 CD44v6의 발현에 대한 연구 —CD44의 발현에 대한 연구—

오 태 윤\* · 장 운 하\* · 김 정 태\*

### A Study on the Expression of CD44s and CD44v6 in Non-Small Cell Lung Carcinomas

Tae Yun Oh, Ph.D.\* , Woon Ha Chang, Ph.D.\* , Jung Tae Kim, M.D.\*

**Background:** CD44 is a glycoprotein on the cell surface which is involved in the cell-to-cell and cell-to-matrix interaction. The standard form, CD44s and multiple isoforms are determined by alternative splicing of 10 exons. Recent studies have suggested that CD44 may help invasion and metastasis of various epithelial tumors as well as activation of lymphocytes and monocytes. The expression pattern of CD44 can be different according to tumor types. The author studied the expression pattern of CD44s and one of its variants, CD44v6 in non-small cell lung carcinomas (NSCLC) to find their implications on clinicopathologic aspects, including the survival of the patients.

**Material and Method:** A total of 89 primary NSCLCs (48 squamous cell carcinomas, 33 adenocarcinomas, and 8 undifferentiated large cell carcinomas) were retrieved during the years between 1985 to 1994. The immunohistochemistry was done by using monoclonal antibodies and the CD44 expression for angiogenesis was evaluated by counting the number of tumor microvessels. **Result:** Seventy-one (79.8%) and 64 (71.9%) among 89 NSCLCs revealed the expression of CD44s and CD44v6, respectively. The expression of CD44s was well correlated with that of CD44v6 ( $r=0.710$ ,  $p<0.0001$ ). The expression of CD44s and CD44v6 was associated with the histopathologic type of the NSCLCs, and squamous cell carcinoma was the type that showed the highest expression of CD44s and CD44v6 ( $p<0.0001$ ). Microvessel count was the highest in adenocarcinomas ( $113.6\pm69.7$  on 200-fold magnification and  $54.8\pm41.1$  on 400-fold magnification) and correlated with the tumor size of TNM system ( $r=0.217$ ,  $p=0.043$ ) and CD44s expression ( $r=0.218$ ,  $p=0.040$ ). In adenocarcinoma, the patients with higher CD44s expression survived shorter than those with lower CD44s expression ( $p=0.0194$ ) but there was no statistical significance on multivariate analysis( $p=0.3298$ ). **Conclusion:** The expression of both CD44s and CD44v6 may be associated with the squamous differentiation in non-small cell lung carcinomas. The relationship of CD44s expression with microvessel density of the tumor suggests an involvement of CD44s in tumor angiogenesis, which in turn would help tumor growth.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2006;39:1-11)

**Key words:**

1. Neoplasm marker
2. Carcinoma, non-small cell, lung
3. Lung neoplasms

\*성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine

†본 논문은 대한흉부외과학회 제31차 추계학술대회에서 구연되었음.

논문접수일 : 2005년 4월 15일, 심사통과일 : 2005년 11월 10일

책임저자 : 오태윤 (110-102) 서울특별시 종로구 평동 108, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 흉부외과

(Tel) 02-2001-2152, (Fax) 02-2001-2148, E-mail: chtoh.oh@samsung.com

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

## 서 론

폐암은 발생 빈도가 국내에서도 최근 점차 증가하는 추세이고, 수술 후에 항암화학요법이나 방사선 치료에 효과가 적어 재발이나 전이가 많고 예후가 나쁜 종양이다[1]. 따라서, 폐암의 생물학적 특성을 밝히고 임상·병리학적 특징과 관련지어 임상에서 활용할 수 있는 종양유전자나 종양억제유전자, 그리고 세포의 불멸화와 세포자멸사에 관계하는 유전자를 찾아서 예후 표지자로서의 역할을 활발히 연구하고 있다[2].

CD44는 세포의 표면에 있는 당단백으로 세포와 세포, 세포와 기질 사이의 상호 작용에 관계하며 림프구와 단핵구를 활성화하고 림프구의 재순환에 관여하는 것으로 알려져 있다. CD44는 표준형인 CD44s와 다양한 전사후 교대 접합으로 생긴 최소한 12개 이상의 동종 변형으로 구성된다[3]. CD44는 많은 상피성 종양의 발생 과정에 참여하여 종양의 침습과 전이를 도와줄 것이라는 연구 결과도 나오고 있다[4]. 그러나, 종양의 종류에 따라 CD44의 표준형과 여러 동종변형의 발현 양상이 다르고, 종양의 발생과 진행에 관여하는 분자생물학적 기전과 종양의 생물학적 특성과의 관련성에 대해서 아직은 잘 알려져 있지 않다.

폐암에 대한 연구로는 Penno 등[5]이 CD44 전사와 단백질 생성을 조사하였는데 비소세포성 폐암종에서 CD44가 높은 빈도로 관찰되었으나 소세포암종에서는 드물다고 하였다. Jackson 등[6]은 세포주를 이용한 실험에서 CD44가 소세포암종의 세포주에서는 드물게 관찰됨을 보고하였다. Ariza 등[7]은 CD44s와 CD44v6의 발현이 소세포암종에서는 드물고 비소세포성 암종에서는 종양의 생물학적 특성을 조절할 것이라고 하였다. 또한 최근에는 혈청의 CD44 농도가 양성 질환에서보다 비소세포성 폐암종에서 높게 나타나고 특히 평평세포암종에서는 더욱 높다고 하였다[8].

또한, 종양이 어느 정도의 크기 이상으로 자라서 다른 장기로 전이를 하기 위해서는 종양의 내부로 혈관이 자라 들어가는 혈관신생이 일어나야 한다[9,10]. 유방암이나 대장암에서 혈관신생의 정도를 평가하는 것이 임상적으로 중요한 의미를 갖는다[11,12]. 특히 최근에는 종양의 혈관신생에 조직-세포 부착 물질 가운데 CD44의 관련성이 알려져 관심의 대상이 되고 있다[13].

본 연구에서는 사람에서 수술로 적출한 비소세포성 폐암종의 조직 표본을 이용하여 CD44가 어떤 양상으로 어느 정도 발현하는지, 종양의 임상 및 병리학적 특성과 어-

떤 관계가 있는지, 그리고 종양의 혈관형성과는 어떤 관계가 있는지 연구하여 비소세포성 폐암종의 생물학적 특성에 대한 이해의 폭을 넓히고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1) 대상

1985년 1월부터 1994년 12월까지 만 10년간 진단된 비소세포성 폐암종 89예를 대상으로 하였다. 이들은 전부 절제된 암종이었고, 모든 환자에서 추적관찰이 가능하였고, 환자의 추적기간은 0.5개월에서 108개월로 평균 32.0개월 이었다. 환자의 나이는 36세에서 73세로 평균 56.2세였다. 남녀 비는 3.2대 1로 남자가 더 많았다. 조직학적 유형은 48예는 편평세포암종이었고, 33예는 선암종, 나머지 8예는 대세포암종이었다. TNM 병기별로는 I, II, IIIA, IIIB, IV 병기까지 각각 21, 12, 44, 10, 2예였다. 59예는 국소 림프절에 전이가 있었으며 나머지 30예는 전이가 없었다.

### 2) 방법

(1) CD44s 및 CD44v6의 발현: CD44s 및 CD44v6의 발현을 알아보기 위해 89명의 비소세포성 폐암종의 원발성 종양조직을 이용하여 면역조직화학염색을 시행하였다. 파라핀에 포매된 조직을 5 μm 두께로 박절하여 poly-L-lysine으로 처리한 유리 슬라이드에 부착하여 60°C 부란기 안에 1시간 동안 넣어둔 후 Xylene으로 파라핀을 제거하고 중류수에 씻었다. pH 6.0의 구연산 완충액에 슬라이드가 잡기도록 담아 극초단파 가열기에서 5분간 2회 끓였다. 다시 중류수에 2회 씻은 후 pH 7.6 Tris 완충액에 넣어 10분간 중화시켰다. 3% 과산화 수소에 5분간 작용시켜 내인성 과산화효소의 작용을 차단한 후 중류수로 5분간 씻었다. pH 7.6 Tris 완충액에 10분간 중화시킨 후 차단혈청에 10분간 작용시켜 비특이성 항원과의 반응을 차단하였다. 표준형 CD44s와 CD44v6는 항인체 단클론성 항체 CD44H (2C5, R&D, Oxon, UK)로서 각각 1 : 1000으로 희석하여 1시간 동안 실온에서 반응시켰다. pH 7.6 Tris 완충액에 약 5분간 2회 중화시켰다. Biotin을 부착한 생쥐 IgG에 대한 연결형 가토 항체를 이차 항체로 사용하여 실온에서 20분간 반응시켰다. Tris 완충액에 10분씩 2회 세척한 후에 streptavidin-biotin 복합체(Dako, Glostrup, Denmark)에 약 20분간 작용시켰다. Tris 완충액으로 10분씩 2회 세척한 후 5~10분간 발색제인 diaminobenzidine에 작용시켰다. Meyer hematoxylin으로 대조 염색하였으며, Canada balsam으로 봉입하였다. 일차 항체

와의 반응 과정을 생략한 표본의 면역조직화학적 염색을 음성대조군으로 하였다.

(2) 종양 미세혈관의 면역조직화학염색: 종양조직의 미세혈관의 분포를 파악하기 위하여 혈관내피세포 표지자인 단클론성 항체 CD34(Novocastra, Cornwall, UK)를 일차 항체로 이용한 면역조직화학염색을 시행하였다. 희석 배율은 1:25였으며, CD44와 동일한 방법으로 처리하였다.

(3) CD44s 및 CD44v6 발현의 판정: 염색한 슬라이드를 광학현미경으로 관찰하여 세포질이나 세포막을 따라 갈색으로 염색된 색조의 강도와 범위를 고려하여 등급을 정하였다. 음성인 경우는 강도나 분포 모두 0점으로 하였다. 색조의 강도는 약, 중, 강의 3등급으로 나누어 각각 1점, 2점, 3점을 주었다. 분포는 10%미만에서 양성일 경우 1점, 10%에서 50%일 경우 2점, 50%이상인 경우 3점을 주었다. 강도와 분포의 점수를 합하여 1, 2점인 경우, 즉 약한 색조를 보이면서 이들의 분포가 10%가 넘지 않는 경우는 음성으로 하였다. 그리고, 강도와 분포의 합이 3, 4점인 경우에는 약양성으로, 합이 5, 6점인 경우에는 강양성으로 하였다.

(4) 종양 미세 혈관의 수: CD34에 양성 반응을 보이는 세포들이 혈관을 이루거나 몇 개씩 모여 있거나 혹은 한 개의 세포라도 다른 양성 세포들과 CD34에 음성인 세포들에 의해 따로 떨어져 있는 경우에는 하나의 혈관으로 셈을 하였다. 낮은 배율의 광학현미경(BX40, Olympus, Japan)으로 관찰하여 종양 조직 중 혈관 분포가 가장 많은 부위를 선택하여 200배 및 400배 시야에서 혈관의 수를 해아렸다(Fig. 1).

### 3) 통계학적 검정

수적 척도(numerical scale)인 환자의 나이 및 종양 미세혈관의 수와 다른 변수와의 비교는 두 개의 군으로 나뉘는 경우는 T 검정을 하였고, 세 군 이상으로 나뉘는 경우에는 분산분석(analysis of variance, ANOVA)을 하였다. 그 외의 변수들은 두 군으로 나뉘는 경우는 Mann-Whitney U 검정을 하였고, 세 군 이상으로 나뉘는 경우에는 Kruskal-Wallis 검정을 하였다. 각 변수 사이의 상관 관계는 수적 척도는 Pearson 상관 분석을 하였으며, 속성 척도는 Spearman 상관 분석을 하였다. 생존 자료에 대한 분석은 Kaplan-Meier법에 의한 누적 생존율을 구하였으며 각 군 사이의 생존율의 차이는 log rank법으로 검정하였다. 각 군 사이에 유의한 생존율의 차이가 있을 경우 예후에 영향을 미치는 인자인지 아닌지의 여부는 Cox regression으로 검정하였다.

유의수준은  $\alpha$ 값이 0.05를 기준으로 하였다. 통계자료의 처리는 컴퓨터용 통계 프로그램인 SPSS (version 8.0)을 이용하였다.

## 결과

### 1) 정상 폐조직의 CD44s 및 CD44v6의 발현

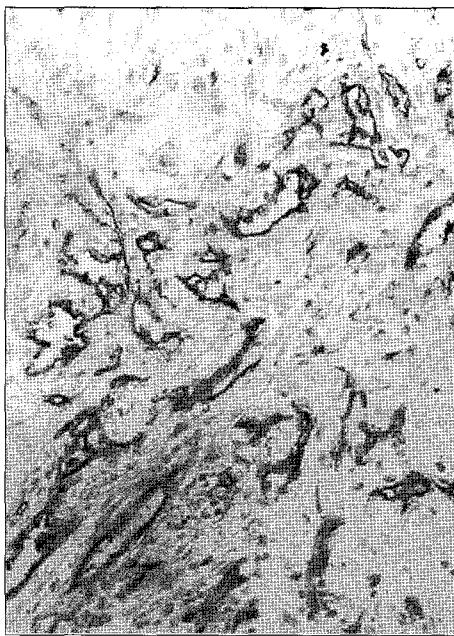
CD44s는 주로 세포막을 따라 양성반응을 보였다. 정상 세포에서도 CD44의 발현이 관찰되었다. 정상 기관지 점막의 기저 세포와 기관지 점막선의 장액형 세포가 CD44s와 CD44v6의 발현을 보였다. 그러나, 섬모원주상피와 배상세포에서는 CD44s나 CD44v6가 발현되지 않았다. 제II형 폐포세포는 CD44s와 CD44v6를 발현하였고, 폐포대식세포와 기질의 림프구 및 형질세포는 CD44s의 발현은 보였으나 CD44v6는 발현하지 않았다. 말초 신경 분지인 신경 섬유에서도 CD44s와 CD44v6가 발현하였다. 그러나, 혈관 및 기관지의 평활근세포, 기관지 연골, 혈관내피세포에서는 CD44의 발현이 없었다.

### 2) 종양 조직의 CD44s와 CD44v6의 발현

비소세포 폐암종의 세포막을 따라 CD44s 및 CD44v6에 대한 양성 면역반응이 관찰되었다(Fig. 2A, 2B). 음성 대조군의 조직에 있는 정상 기관지의 기저세포나 림프구에서 면역반응이 관찰되지 않았다. 종양세포에 음성일 경우에는 주변의 림프구나 혹은 기관지 상피의 기저 세포 그리고 제II형 폐포세포에서 내재성 양성 대조군의 면역 반응의 여부를 확인할 수 있어 판정에 도움이 되었다(Fig. 3).

(1) 병리조직학적 형태와 등급과의 관계: 89예의 비소세포성 폐암종 가운데 CD44s와 CD44v6는 각각 71예(79.8%)와 64예(71.9%)에서 발현되었으며 CD44s의 발현이 조금 더 높았으나 통계학적으로 유의한 차이는 아니었다(Table 1, 2). 조직학적 유형별로는 편평세포암종이 CD44s와 CD44v6의 발현율이 각각 95.8%로 선암종이나 대세포암종보다 더 높았다( $p<0.0001$ ). 선암종과 대세포암종은 CD44s의 발현이 CD44v6의 발현보다 더 높았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

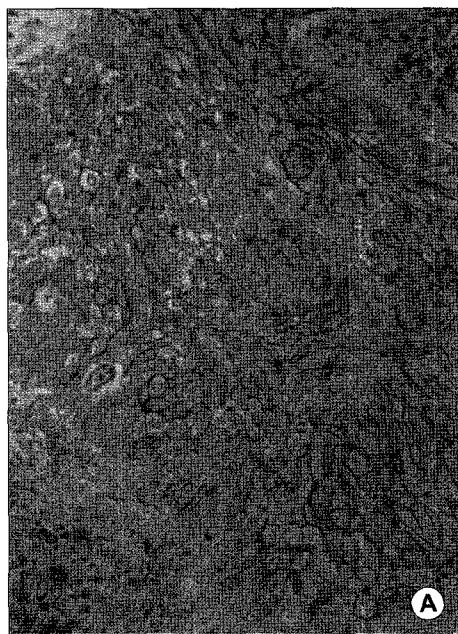
조직학적 분화도를 양호한 분화, 중등도 분화, 불량한 분화형으로 나누어 CD44s와 CD44v6의 발현과 분화 정도를 비교하여 보았다. 편평세포암종은 분화가 나쁜 종양세포가 CD44s의 발현이 더 높았으나( $p=0.008$ ), CD44v6는 조직학적 분화도에 따른 발현의 차이를 보이지 않았다( $p=0.121$ ). 선암종은 CD44s와 CD44v6 모두 조직학적 분화



**Fig. 1.** CD34-positive microvessels or clusters of endothelial cells are detectable to count. Some cell clusters form luminal structures ( $\times 400$ ).



**Fig. 3.** The tumor cells in an undifferentiated large cell carcinoma are non-reactive for CD44s, whereas many lymphoid cells in the stroma show strong immunoreactivity ( $\times 200$ ).



**Fig. 2.** A poorly differentiated squamous cell carcinoma reveals diffuse membranous immunohistochemical reaction for CD44s. Small round lymphoid cells also show similar immunoreaction along the cytoplasmic membranes ( $\times 400$ ) (A). CD44v6 expressions in a large cell undifferentiated carcinoma are present along the cytoplasmic membranes of the tumor cells. The stromal lymphoid cells are non-reactive to CD44v6 ( $\times 400$ ) (B).

도에 따른 발현의 차이를 보이지 않았다(각각  $p=0.912$  및  $0.327$ ).

(2) 환자의 나이 및 성별과의 관계: CD44s를 발현하는 비소세포성 폐암 환자의 평균 나이는 59.9세로 CD44s의

발현을 보이지 않는 환자의 평균 나이 55.2세보다 더 높지만 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 환자의 나이 55세를 기준으로 나누어 보았을 때에 CD44s의 발현을 보인 71예 중 50예(70.4%)에서 55세가 넘는데 반하여

**Table 1.** Expression of CD44s and CD44v6 according to histopathologic type of 89 NSCLCs

Type	No.	CD44s						CD44v6					
		Degree*			(+)%	p-value	Degree*			(+)%	p-value		
		-	+	++			-	+	++				
SQC	48	2	14	32	95.8	0.008	2	7	39	95.8	0.121		
ADC	33	13	12	8	60.6	0.912	18	6	9	45.5	0.327		
LCC	8	3	3	2	62.5		5	0	3				
Total	89	18	29	42	79.8	0.008	25	13	51	71.9	0.010		

SQC=Squamous cell carcinoma; ADC=Adenocarcinoma; LCC=Large cell carcinoma; \*Degree=-(score 0~2), +(score 3, 4), ++(score 5, 6) [score=intensity grade+distribution grade] intensity=0(negative, 1 (low), 2 (intermediate), 3 (strong)] [distribution=0 (negative) 1 (< 10%), 2 (10~50%), 3 (>50%)], p-values for association with histopathologic grades in each group and NSCLC by Kruskal-Wallis test.

**Table 2.** Microvascular densities according to histopathologic type of 89 NSCLCs

Type	No.	Microvessels in medium power field ( $\times 200$ )						Microvessels in high power field ( $\times 400$ )					
		Degree*				p-value	M $\pm$ SD	Degree†				p-value	
		1	2	3	4			1	2				
SQC	48	91.4 $\pm$ 34.8	0	12	22	14	0.930	43.7 $\pm$ 20.0	14	34	0.366		
ADC	33	113.6 $\pm$ 69.7	0	9	10	14	0.772	54.8 $\pm$ 41.1	8	25	0.479		
LCC	88	95.1 $\pm$ 51.3	0	4	0	4		37.3 $\pm$ 16.9	5	3			
Total	89	99.7 $\pm$ 52.3	0	25	32	32	0.823	47.2 $\pm$ 29.8	59	30	0.846		

SQC=Squamous cell carcinoma; ADC=Adenocarcinoma; LCC=Large cell carcinoma; M $\pm$ SD=mean $\pm$ standard deviation; \*Degree=1(1-33), 2(34-66), 3(67-100), 4(>100); †Degree=1(1-30), 2(>30); p-values for association with histopathologic grades in each group and NSCLC by Kruskal-Wallis test.

발현이 없었던 18예 가운데서는 10예(55.5%)가 55세가 넘어서 CD44s의 발현은 55세 이상의 환자에서 더 많았다 ( $p=0.031$ ) (Table 3).

CD44v6의 발현이 관찰된 64명의 환자 중 67.2%인 43명이 55세를 넘었고, CD44v6의 발현이 없었던 25명 중에서는 68.0%인 17명이 55세를 넘어 CD44v6의 발현과 환자의 나이와는 관련이 없었다.

CD44s의 발현을 보인 군은 77.5% (55/71)가 남자였고 CD44s의 발현이 없는 군은 72.2% (13/18)가 남자여서 서로 차이가 없었다. CD44v6의 경우도 발현이 있는 군과 발현이 없는 군에서 남자의 비율은 각각 78.1% (50/64)와 72% (18/25)로 서로 차이가 없었다.

### (3) 종양의 병기와 관계

① CD44s: CD44s의 발현은 제I병기는 66.7% (14/21), 제II병기는 83.3% (10/12), 제III A병기는 84.1% (37/44), 제III B병기는 90.0% (9/10), 병기 IV는 50.0% (1/2)에서 양성을 보여 병기에 따른 발현율의 차이를 보이지 않았다. 종양의 TNM 분류의 종양의 크기와 림프절 전이 상태를 알 수 있는 예가 2예 있었다. 나머지 87예에서 종양의 크기에 따라 T1은 50% (3/6), T2는 82.2% (37/45), T3은 80.8% (21/26), T4는 90% (9/10)로 종양의 크기에 따른 CD44s의 발현율의 차이를 보이지 않았다. 림프절 전이 상태는 N0이 73.3% (22/30), N1이 86.4% (19/22), N2가 82.9% (29/35)로 림프절 전이에 따른 CD44s의 발현의 차이는 없었다. 림프절 전이

Table 3. Correlation of CD44 and microvessel density with clinicopathologic factors(p-value)

Factors	Univariate analysis		Multivariate analysis		Univariate analysis	
	CD44s	CD44v6	CD44s	CD44v6	MVD ( $\times 200$ )	MVD ( $\times 400$ )
Age	$\geq 55$	0.031	0.704	0.890		0.313
	< 55	<sup>†</sup> 0.053*	0.383*	0.370		0.274*
Sex		0.340	0.016		0.650	0.700
Type		<0.0001	<0.0001	0.0029	<0.0001	<sup>†</sup> 0.054
Grade		0.009	0.009	0.083	0.517	0.412
T status		0.494	0.066			0.272
N status		0.365	0.654			0.944
Metastasis		0.035	0.392			0.986
TNM stage		0.239	0.853			0.640
CD44s	-	-	-	-		0.122
CD44v6	-	-	-	-		0.728
MVD ( $\times 200$ )		0.725	0.813			
		0.098*	0.185*			
MVD ( $\times 400$ )		0.333	0.505			
		0.045*	0.213*	0.027*		

\*=T-test(the others by Mann-Whitney U test or Kruskal-Wallis test), numbers with thick letters; p<0.05; <sup>†</sup>=Borderline significance; MVD=Microvessel density.

여부에 따라서는 림프절에 전이를 한 경우에는 73.3% (22/30)에서 그리고 림프절에 전이가 없는 경우에는 84.2% (48/57)에서 CD44s의 발현을 보여 둘 사이에 유의한 차이가 없었다.

② **CD44v6:** CD44v6의 발현은 제I병기는 61.9% (13/21), 제II병기는 83.3% (10/12), 제IIIA병기는 75.0% (33/44), 제IIIB병기는 70.0% (7/10), 제 IV병기는 50.0% (1/2)에서 양성을 보여 병기에 따른 발현율의 차이를 보이지 않았다. 종양의 크기에 따라 T1은 50% (3/6), T2는 80.0% (36/45), T3은 65.4% (17/26), T4는 70.0% (7/10)로 크기에 따른 CD44v6의 발현율의 차이가 없었다. 림프절 전이 상태는 N0은 63.3% (19/30), N1은 81.8% (18/22), N2는 74.3% (26/35)로 전이 상태에 따른 CD44v6의 발현의 차이도 없었다. 림프절 전이 여부에 따라서는 림프절에 전이를 한 경우에는 63.3% (19/30)에서 그리고 림프절에 전이가 없는 경우에는 77.2% (44/57)에서 CD44v6의 발현을 보여 둘 사이에 유의한 차이가 없었다.

④ **상관분석:** CD44s 및 CD44v6의 발현과 환자의 임상 및 병리학적 특징의 상관분석에서 환자의 나이나 성별, 종양의 TNM 분류 및 그 요소인 종양의 크기, 림프절 전이 상태나 원격 장기에 전이 여부와는 유의한 상관 관계

가 없었다. CD44s와 CD44v6는 종양의 조직학적 유형 및 분화 정도와 유의한 상관 관계가 있었다(Table 4). CD44s의 발현은 CD44v6의 발현과 유의한 상관 관계를 보였다.

### 3) 종양 조직의 미세 혈관의 수

(1) **200배 현미경 시야의 혈관 수:** CD34에 대한 면역조직화학적 염색으로 종양조직의 미세혈관이 주변의 기질과 현저히 구별되어 현미경 시야에서 쉽게 헤아릴 수 있었다(Fig. 1).

종양 내 미세 혈관의 수는 200배 현미경 시야에서 관찰하였을 때 89예의 비소세포성 폐암종의 평균이 99.7개였다(Table 2). 선암종에서 113.6개로 평균 세포암종이나 대세포암종보다 더 많았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 3). 혈관의 수를 편의상 100개까지를 3등분하여 1점에서 3점까지 부여하고 100개가 넘을 때는 4점을 주어 등급을 매겼을 때, 33개까지인 1점은 각 유형에서 하나도 없었다. 3, 4점에 해당하는 것이 평균 세포암종은 75.0% (36/48), 선암종은 72.7% (24/33), 대세포암종은 50% (4/8)으로 대세포암종이 다른 두 형태의 암종보다 더 낮은 혈관 수를 보였으나 통계학적으로는 다만 경계적 유의성을 보였다( $p=0.054$ )(Table 3). 폐암종의 분화도에 따른 미

**Table 4.** Correlation of CD44 and microvessel density, and clinicopathologic factors

Factors	CD44s	CD44v6	MVD ( $\times 200$ )	MVD ( $\times 400$ )
Age	NS	NS	NS	NS
Sex	NS	NS	NS	NS
Type	r=0.471 (p=0.0001)	r=0.558 (p<0.0001)	NS	NS
Grade	0.326 (p=0.002)	r=0.322 (p=0.002)	NS	NS
T status	NS	NS	r=0.217* (p=0.043)	r=0.217* (p=0.043)
N status	NS	NS	NS	NS
LN metastasis	NS	NS	NS	NS
TNM stage	NS	NS	NS	NS
CD44s	—	r=0.712 (p<0.0001)	NS	NS
CD44v6	r=0.712 (p<0.0001)	—	NS	NS
MVD ( $\times 200$ )	NS	NS	—	r=0.687 (p<0.0001)
	r=0.218* (p=0.040)	NS	r=0.890* (p<0.0001)	r=0.763* (p<0.0001)
MVD ( $\times 400$ )	NS	NS	r=0.687 (p<0.0001)	—
	r=0.238* (p=0.025)	NS	r=0.730* (p<0.0001)	r=0.819* (p<0.0001)

\*=Pearson correlation (the others by Spearman correlation); r=Correlation coefficient; MVD=Microvessel density, NS=Not significant.

세 혈관 수의 차이는 89예의 비소세포성 폐암종 전체에서 나 각 조직학적 유형에서 모두 유의한 차이를 보이지 않았다.

(2) 400배 현미경 시야의 혈관 수: 400배 현미경 시야에서 헤아린 혈관의 수는 비소세포성 폐암종에서 평균 47.2개였고 선암종이 평균 54.8개로 가장 높았다(Table 2). 혈관의 수를 30개까지를 1점으로 30개가 넘는 경우 2점으로 등급을 나눌 때, 혈관 수가 높은 군이 평균 세포 암종이 70.8% (34/48), 선암종이 75.8% (25/33), 대세포암종이 37.5% (3/8)로 대세포암종에 비해 선암종과 평균 세포 암종에서 혈관 수가 더 많았다. 그러나 통계학적인 유의성은 없었다. 비소세포 폐암종은 전체적으로도 69.7% (62/89)에서 혈관 수가 많은 종양이 더 많았다. 종양의 조직학적 등급에 따른 혈관 수는 89예의 비소세포성 폐암종 전체에서나 각 조직학적 유형에서 모두 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

(3) 종양 조직의 미세 혈관수와 임상-병리학적 요인들과의 관계: 단변수 분석상 종양의 미세 혈관 수는 환자의 나

이, 성별, 종양의 TNM병기 및 종양의 크기, 림프절 전이 상태와 원격 전이 여부에 따라 차이를 보이지 않았다 (Table 3).

(4) 상관 분석: 200배 및 400배 현미경 시야에서 헤아린 종양 조직의 미세 혈관의 수는 종양의 TNM 분류의 종양의 크기와 유의한 상관 관계를 보였다(각각 p=0.043) (Table 4). 그러나, 환자의 나이, 성별, 종양의 병리조직학적 유형 및 분화도, TNM 분류에 의한 병기 및 림프절 전이 상태, 그리고 원격 전이 여부와는 유의한 상관 관계를 보이지 않았다. 200배 시야에서 헤아린 혈관의 수와 400배 시야에서 헤아린 혈관의 수는 높은 상관 관계를 보였다(r값: Pearson; 0.730 및 0.763) (Table 4).

#### 4) CD44의 발현과 종양의 미세 혈관의 수의 관계

CD44s의 발현을 보인 비소세포성 폐암종은 400배에서 헤아린 종양의 미세 혈관의 수가 발현이 없는 군보다 더 높고 유의한 차이를 보였으나(p=0.045) (Table 3), 200배에

Table 5. Survival analysis of 89 NSCLCs and 33 adenocarcinomas

Factors	NSCLCs (n=89)		Adenocarcinoma (n=33)	
	Log rank	Cox regression	Log rank	Cox regression
Age*	0.9883		0.6153	
Sex	0.7688		0.1493	
Histologic type	0.3961		-	
Grade	0.4151		0.5031	
T status	0.0173	0.2053	0.0618	
N status	<0.0001	0.0348	0.0146	0.4425
Metastasis	0.0001	0.0391	0.00062	0.5458
TNM stage	<0.0001	0.00081	0.00068	0.0630
CD44s	0.7360		0.0194	0.3298
CD44v6	0.1994		0.1994	
Microvessel <sup>†</sup> ( $\times 200$ )	0.0655		0.0655	
Microvessel <sup>†</sup> ( $\times 400$ )	0.9778		0.9778	

Numbers with thick letter=p<0.05; NSCLC=Non-small cell lung cancer; \*=>55 years versus the others; <sup>†</sup>=Microvessel count.

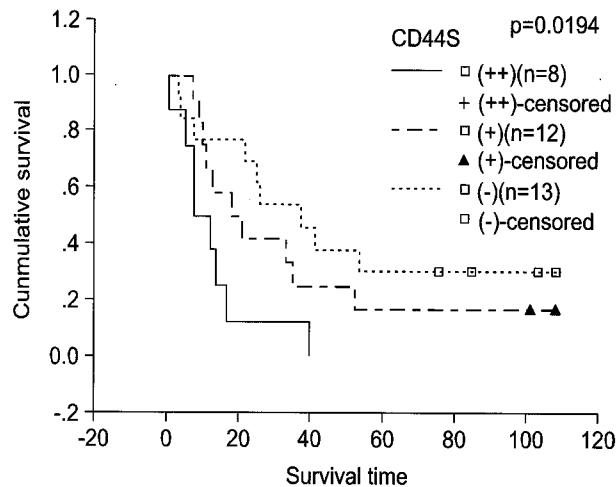


Fig. 4. Survival curve by Kaplan-Meier method in 33 cases of adenocarcinoma.

서 헤아린 미세 혈관의 수에 따른 차이는 없었다. 이는 400배에서는 2등분하여 혈관수의 많고 적음을 분류한 반면, 200배에서는 4등분하여 분류하였기 때문에 오는 통계 방법상의 차이로 여겨진다. 그렇지만 상관 분석에서는 CD44s의 발현은 200배 및 400배 현미경 시야에서 헤아린 미세 혈관의 수와 유의한 상관 관계를 보였다( $r_s$ : Pearson ; 0.218 및 0.238) (Table 4). 그러나 CD44v6의 발현은 200 배 및 400배 현미경 시야에서 헤아린 미세 혈관의 수와 유의한 상관 관계를 보이지 않았다.

### 5) CD44 발현 및 종양의 미세 혈관의 수가 예후에 미치는 영향

종양의 크기와 림프절 전이 상태, 원격 전이 여부 그리고 TNM분류에 의한 병기가 생존에 영향을 미치는 요인으로 나타났다(Table 5). 환자의 나이, 성별, 병리조직학적 유형과 분화도는 환자의 생존에 영향을 미치는 요인이 아니었다. 또한, CD44s와 CD44v6의 발현 그리고 200배 및 400배 현미경 시야에서 헤아린 미세 혈관의 수도 생존에 영향을 미치지는 못하였다. TNM 분류에 의한 병기와 종양의 크기와 림프절 전이 상태, 그리고 림프절 전이 여부는 Cox 회귀분석에 의한 다인자 분석에서도 의미있는 생존 요인이다.

병리조직학적 유형별로 따로 분석한 생존율을 조사하였다. 편평세포암종과 대세포암종에서는 의미 있는 결과를 얻지 못하였다. 그러나, 선암종에서 CD44s의 발현 정도에 따라 유의한 생존율의 차이를 나타냈었다. 즉, CD44s의 발현이 없는 경우에는 생존 기간의 중앙값이 37.5개월이었으나, CD44s의 발현의 정도가 약양성과 강양성인 선암종의 생존 기간의 중앙값은 각각 18.0개월 및 8.0개월로 예후가 나빴다 ( $p=0.0194$ ) (Fig. 4). 그러나 Cox 회귀분석에서는 CD44s의 발현이 환자의 생존에 영향을 미치는 예후 관련 인자가 아니었다(Table 5).

## 고 찰

세포와 세포 그리고 세포와 기질의 부착에 관여하는 여러 다른 물질과 마찬가지로 CD44도 많은 종양의 세포주와 암조직에서 발현되는 것이 관찰되며 종양의 침윤과 전이에 관여하는 것으로 여겨져 왔다[4,14]. 표준형인 CD44s 외에 동종변형들 가운데서 상피세포신생물과 관련되어 가장 많이 연구된 CD44v6, v9은 대장의 악성전구상태 혹은 악성병변에서 과발현되는 것으로 알려져 있다[14]. 본 연구에서 CD44s 및 CD44v6가 79.8%와 71.9%의 발현율을 보여 비소세포성 폐암종과의 관련성을 인정할 수 있다.

본 연구에서 CD44s와 CD44v6가 모두 편평 세포 암종에서 95.8%로 매우 높게 발현되며 선암종이나 대세포암종의 발현율과 유의한 차이를 보였다. 이는 CD44s와 CD44v6의 발현이 이 종양의 발생과 밀접한 관계가 있음을 시사하고 있는 것으로 생각한다. 편평 세포 암종은 편평 상피 화생을 통하여 이형성과 상피내 암종의 단계를 거쳐 발생하는 것으로 알려져 있다[15]. CD44는 기관지 점막의 기저 세포와 같은 재생이 활발한 세포에서 강한 발현을 보인다[16]. 본 연구에서도 기관지의 기저 세포에서는 CD44s와 CD44v6의 발현이 거의 모든 종례에서 관찰되었다. CD44s와 CD44v6가 기관지 점막의 기저 세포와 편평 세포 암종에서 강하게 발현하고 있는 유사성은 흔히 종양세포는 자신이 기원하게 된 전구 세포의 형질을 이어 받는다는 일반적인 현상에 잘 부합한다고 생각한다.

CD44s와 여러 동종 변형들이 종양의 종류에 따라 발현 양상에 차이를 보일 수 있으나 여러 종양에서 악성도와 관련이 있는 것으로 보고 되었다. 특히 위암이나 비호지킨 림프종 환자에서 예후가 나쁜 쪽과 관련이 있거나 전이를 더 잘 일으키는 쪽과 관련이 있다고 하였다[17,18]. 그러나, 본 연구에서는 CD44s와 CD44v6는 모두 비소세포성 폐암종의 예후에 관련된 인자는 아니었다. 다른 연구자들도 비소세포성 폐암종에서 CD44와 환자의 예후와의 관련성을 찾지 못하였기 때문에 CD44는 다른 종양과는 달리 비소세포성 폐암종에서는 예후 관련 인자가 아닐 것으로 생각한다[19,20].

33예의 선암종에서 CD44s의 발현이 환자의 생존율에 차이를 보였으나 향후 선암종 증례를 더 모아서 연구해 볼 필요가 있으리라 생각한다. 이는 연구 대상 환자의 수가 비교적 적은 것과 관련이 있을 것이다. 왜냐하면 훨씬 많은 환자를 대상으로 한 연구에서 TNM 분류에 의한 병

기는 선암종 환자의 예후에 중요한 영향을 미치는 인자인 것으로 잘 알려져 있으나[21], 본 연구에서 대상이 된 33예의 선암종에서는 Cox 회귀분석에서 TNM 분류에 의한 병기가 중요한 예후 인자가 되지 못하는 것으로 나타났기 때문이다.

본 연구에서는 원발성 종양을 대상으로 하였고 전이성 종양 조직과 비교하지 않았다. 그러나, 1예의 선암종 조직에서 폐문부 림프절에 전이를 일으킨 부분이 함께 관찰되었다. 이 예의 원발성 종양은 비교적 분화가 좋은 부분과 분화가 나쁜 부분이 섞여서 관찰되었다. 이 분화가 좋은 부위는 CD44s의 발현이 매우 약하고 범위도 적었다. 분화가 나쁜 부위는 CD44s의 발현이 더욱 현저하였다. 전이를 일으킨 것은 분화가 불량한 부위와 같은 형태를 보였고 CD44s가 강하게 발현되었다. 이는 일부이기는 하지만 CD44s가 분화가 나쁘거나 전이를 일으키는 종양과 관련이 있다는 지적과 일치하는 소견으로 생각할 수 있다[20].

폐장의 소세포 암종에서는 CD44의 발현이 거의 관찰되지 않는다[5, 7, 22]. 만일 폐암종에서 CD44가 종양의 전이에 관여한다면 가장 전이를 잘 일으키고 예후가 나쁜 소세포 암종에서도 CD44가 발현되어야 하나 그렇지 않은 것을 보면 CD44는 종양의 조직학적인 형태와 관계가 있다고 할 수 있다. Tran 등[20]은 림프절에 전이된 20예의 비소세포성 폐암종 가운데 19예인 95%에서 CD44v6의 발현을 관찰하고 CD44v6가 종양의 전이 성향을 반영하는 물질이라고 하였다. 본 연구에서는 CD44s와 CD44v6가 종양의 분화도와 관련이 있음을 보여 주었다. 즉 분화가 나쁠수록 CD44s와 CD44v6의 발현이 높았다. 종양이 진행하면서 악성도가 높아질 수 있기 때문에 CD44s와 CD44v6가 종양의 진행과 어느 정도 관련이 있어 보인다. 그러나, 종양의 성장과 전이를 나타내는 지표인 TNM 병기, 종양의 크기와 림프절 전이 상태, 원격 전이 여부나 환자의 생존율과는 관련이 없어 더 이상 종양의 진행에 관련된 증거를 찾을 수 없었다.

종양이 일정한 크기 이상으로 성장하기 위해서는 혈관의 공급이 필요하다. 혈관을 생성할 수 있는 세포들의 클론이 급격히 자라면서 종양이 성장하고 진행하여 전이를 일으킬 수 있다[9]. 종양조직이 갖고 있는 미세 혈관의 수를 헤아려 종양의 혈관 밀도를 평가하고 임상 및 병리학적 의의를 찾기 위한 노력이 여러 종양에서 연구되어 왔다[11,12]. Fontanini 등[11]은 253예의 비소세포성 폐암종에 대한 연구에서 종양의 미세 혈관의 수가 전이와 재발, 그리고 불량한 예후와 관계가 있다고 보고하였다. 본 연구에

서는 종양의 미세 혈관 밀도는 환자의 임상 및 병리학적 요소, 그리고 환자의 예후와는 관계가 없었다. 그러나, 상관 분석에서 미세 혈관의 수가 종양의 크기와 상관 관계가 있어 종양의 성장에 영향을 주는 것으로 나타났다.

본 연구에서 종양의 미세 혈관의 수는 CD44s와 상관 관계가 있었다. 이는 CD44가 종양의 혈관 신생에 관여함을 시사하는 소견으로 생각한다. 혈관 신생이 일어나기 위해서는 자극을 받은 혈관 내피 세포가 이주하여 내강이 있는 관을 만들어야 한다. 그러기 위해서는 특정 부위의 세포의 기질에서 적절한 단백질의 분해가 일어나고 세포의 부착과 활성이 일어나야 한다. 여기에는 많은 세포 부착 물질이 관여하지만 CD44도 림프구나 종양 세포 뿐만 아니라 혈관 내피 세포에서 기질의 hyaluronic acid와 결합을 매개하여 hyaluronic acid에 의한 신호를 세포내에 전달하는 역할을 한다[23]. 종양내 혈관의 수가 CD44s와 관련이 있으면서 종양의 크기와 상관 관계가 있기 때문에 종양 세포에 발현되는 CD44가 아마도 혈관의 수를 증가시켜 종양 크기의 증가를 가져올 수 있는 것으로 생각한다.

## 결 론

비소세포성 폐암종 89예의 원발성 종양 조직을 이용하여 면역조직화학적인 방법으로 CD44s와 CD44v6의 발현에 대하여 연구하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 비소세포성 폐암종 89예 가운데 CD44s는 71 (79.8%) 예에서 발현되었고, CD44v6는 64 (71.9%) 예에서 발현되었다. CD44s의 발현은 CD44v6와 유의한 상관 관계를 보였다( $r=0.710$ ,  $p<0.0001$ ). CD44s와 CD44v6의 발현은 비소세포성 폐암종의 병리조직학적 유형과 관련이 있었으며, 편평 세포 암종에서 가장 높은 발현율을 보였다( $p<0.0001$ ).

2. 종양의 미세 혈관의 수는 선암종에서 가장 높았으며 (200배 현미경 시야에서  $113.6 \pm 69.7$ , 400배 현미경 시야에서  $54.8 \pm 41.1$ ), 이는 종양의 크기 및 CD44s의 발현과 상관 관계가 있었다(각각  $r=0.217$ ,  $p=0.043$  및  $r=0.218$ ,  $p=0.040$ ). 선암종에서는 CD44s의 발현을 보인 환자들의 생존율이 CD44s의 발현을 보이지 않은 환자들 보다 더 낮았다( $p=0.0194$ , log rank test). 그러나, 다변량 분석에서는 CD44s가 선암종의 유의한 예후 인자가 아니었다( $p=0.3298$ , Cox regression).

위의 결과를 종합하여 보면, 편평 세포 암종에서 CD44가 발현되고 특히 활발하게 증식하는 기저 세포에서 현저하게 발현되는 소견으로 보아 편평 세포 암종의 발암 과정에 CD44가 관여한다고 생각한다. 또한, 비소세포 암종

이 클수록 종양내 미세 혈관의 수가 증가하고, 미세혈관의 증식과 CD44의 발현의 연관성으로 미루어 종양의 증식과 성장에 CD44의 연관성이 있음을 암시하는 소견으로 생각한다.

## 참 고 문 헌

1. Ginsberg RJ, Vokes EE, Raben A. *Cancer of the lung. Non-small cell lung cancer*. In: de Vita, Ur, VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer. Principles and practices of oncology*. 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997;858-911.
2. Rosvold E. *Prognostic factors for patients with non-small cell cancer*. In: Williams SD, Goulet R, Thomas G, editors. *Current problems in cancer. Newer aspects in the diagnosis, treatment, and prevention of non-small cell lung cancer*. Part II. *Curr Probl Cancer* 1996;20:272-8.
3. Screamton GR, Bell MV, Jackson DG, Cornelis FB, Gerth U, Bell JI. *Genomic structure of DNA encoding the lymphocyte homing receptor CD44 reveals at least 12 alternatively spliced exons*. 1992; *Proc Natl Acad Sci USA* 89:12160-4.
4. Rudy W, Hofmann M, Schwartz-Albiez R, et al. *The two major CD44 proteins expressed on a metastatic rat tumor cell line are derived from different splice variants: Each one individually suffices to confer metastatic behavior*. *Cancer Res* 1993;149:249-57.
5. Penno MB, August JT, Baylin SB, et al. *Expression of CD44 in human lung tumours*. *Cancer Res* 1994;54:1381-87.
6. Jackson DG, Schenker T, Waibel R, Bell JI, Stahel RA. *Expression of alternatively spliced forms of the CD44 extracellular-matrix receptor on human lung carcinomas*. *Int J Cancer Suppl* 1994;8110-5.
7. Ariza A, Mate JL, Ssamat M, et al. *Standart and variant CD44 isoforms are commonly expressed in lung cancer of the non-small cell type but not of the small cell type*. *J Pathol* 1995;177:363-8.
8. Takigawa N, Segawa Y, Mandai K, Takata I, Jujiimoto N. *Serum CD44 levels in patients with non-small cell lung cancer and their relationship with clinicopathologic features*. *Lung Cancer* 1997;18:147-57.
9. Folkman J. *Clinical applications of research on angiogenesis*. *N Engl J Med* 1995;333:1757-63.
10. Hanahan D, Folkman J. *Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis*. *Cell* 1996;86:353-64.
11. Fontanini G, Bigini D, Vignata S, et al. *Microvessel count predicts metastatic disease and survival in non-small cell lung cancer*. *J Pathol* 1995;177:57-63.
12. Saclarides TJ, Spezzale NJ, Drab E, Szeluga DJ, Rubin DB. *Tumor angiogenesis and rectal carcinoma*. *Dis Colon Rec-*

- tum 1994;37:921-6.
13. Griffioen AW, Coenen MJ, Damen CA, et al. *CD44 is involved in tumor angiogenesis; an activation antigen on human endothelial cells.* Blood 1997;90:1150-9.
  14. Kim DC, Rha SH, Jeong JS, Hong SH. *Expression of cell adhesion molecules CD44H and CD44v6 in colorectal carcinoma.* Korean J Pathol 1998;32:655-62.
  15. Auerbach P. *Natural history of carcinoma of the lung,* In: Fisherman AP, editor. *Pulmonary diseases and disorders.* 1st ed. New York, Mc Graw-Hill, 1980;1388-96.
  16. Mackay CR, Terpe HJ, Stander R, et al. *Expression and modulation of CD44 variant isoforms in humans.* J Cell Biol 1994;124:71-82.
  17. Favrot MC, Combaret V, Lasset C. *CD44-a new prognostic marker for neuroblastoma.* N Eng J Med 1993;329:1965.
  18. Mayer B, Jauch KW, Gunthert U, et al. *De-novo expression of CD44 and survival in gastric cancer.* Lancet 1993;342:1019-22.
  19. Fasano M, Sabatini MT, Wieczorek R, Sidhu G, Goswami S, Jagid J. *CD44 and its v6 spliced variant in lung tumors. A role in histogenesis?* Cancer 1997;80:34-41.
  20. Tran TA, Kallakury BVS, Sheehan CE, Ross JS. *Expression of CD44 standard form and variant isoforms in non-small cell lung carcinomas.* Hum Pathol 1997;28:809-14.
  21. Mountain CF. *A new international staging system for lung cancer.* Chest 1986;89:225S.
  22. Li H, Hamou M-F, de Tribolet N, et al. *Variant CD44 adhesion molecules are expressed in human brain metastases but not in glioblastomas.* Cancer Res 1993;53:5345-9.
  23. Bourguignon LYW, Lokeshwar VB, Chen X, Kerrick WGL. *Hyaluronic acid-induced lymphocyte signal transduction and HA receptor (GP85/CD44)-cytoskeleton interaction.* J Immunol 1993;151:6634-44.

=국문 초록=

**배경:** CD44는 세포상호간 그리고 세포와 기질 사이의 부착을 조절하는 세포표면당단백질로 표준형인 CD44s와 여러 동종변형이 있다. CD44는 림프구와 단핵구를 활성화할 뿐만 아니라, 여러가지 상피성 종양의 진행과정에 참여하여 종양의 침습과 전이를 도와줄 것이라는 연구결과가 나오고 있다. 그러나, 종양의 종류에 따라 CD44의 표준형과 여러 동종변형의 발현양상이 다르고, 종양의 생물학적 특성과의 관련성에 대해서도 아직은 잘 알려져 있지 않다. 폐장에는 많은 종류의 원발성 악성종양과 전이성종양이 발생하기 때문에 폐암조직에서 CD44 당단백의 발현양상에 대해 연구하는 것이 폐암의 생물학적 특성 뿐만 아니라 다른 종양의 전이에 관한 이해의 폭을 넓히는데 도움이 될 것으로 생각하여 본 연구를 시행하였다. **대상 및 방법:** 1985년부터 1994년까지 비소세포성폐암으로 진단한 후 절제하여 의뢰된 48예의 편평세포암종, 33예의 선암종, 8예의 미분화성대세포암종을 합한 총 89예의 폐암조직을 대상으로 연구하였다. CD44 당단백질은 표준형인 CD44s와 동종변형인 CD44v6에 대해 면역조직화학염색을 시행하여 발현정도를 평가하였다. 종양의 미세혈관분포는 혈관내피세포 표지자인 CD34에 대한 면역조직화학염색을 시행하여 200배 및 400배 현미경 시야에서 혈관의 수를 헤아렸다. CD44s와 CD44v6의 발현정도와 미세혈관의 수 사이에 연관성을 검정하였다. 이 결과를 환자의 나이, 성별, 병기, 종양의 크기, 림프절 전이 여부, 종양의 병리조직학적 유형 및 생존율과 비교하였다. 결과: CD44s와 CD44v6는 89예의 비소세포폐암종 중 각각 71예(79.8%)와 64예(71.9%)에서 발현하였다. 이 두 당단백의 발현은 상호 관련성이 있었다( $p<0.0001$ ). CD44s와 CD44v6 모두 편평세포암종에서 각각 95.8%로 가장 높은 발현율을 보였다( $p<0.0001$ ). CD44s의 발현은 편평세포암종의 분화도와 관련이 있었는데 ( $p=0.008$ ), 불량한 분화를 보이는 암종이 양호한 분화의 암종보다 발현율이 높았으며( $p=0.002$ ), 중등도 분화를 보인 암종과는 유의한 차이가 없었다. CD44v6의 발현은 편평세포암종과 선암종의 분화도와 관련이 없었다. CD44s의 발현은 종양의 미세혈관의 수와 상관관계를 보였다( $p=0.019$  및  $p=0.007$ ). 종양의 미세혈관의 수는 종양의 크기와 상관 관계가 있었다 (각각  $p=0.043$ ). 그러나, 나이, 성별, 병기, 림프절 전이 및 생존율과는 관련성이 없었다. 결론: 이상의 결과에서, 종양의 미세혈관의 수가 CD44s의 발현과 상관관계가 있고, 종양의 크기와도 상관관계를 보이는 점으로 미루어 CD44s가 종양의 성장과 혈관 형성에 관련되어 있을 가능성을 시사한다. CD44s와 CD44v6의 발현이 편평세포암종에서 가장 높은 발현율을 보이는 것으로 보아 조직형태학적 특성과 관련이 있을 것으로 생각한다.

**중심 단어 :**

1. 종양 표지 인자
2. 비소세포성 폐암
3. 폐종양